

ARTIGO ORIGINAL

Fatores de risco associados à infecção do trato urinário nosocomial por betalactamases de espectro estendido

Samiria Sfair,¹ Mariana Barufaldi Bertoldi,¹ Jaime L. Rocha,^{2,3} Felipe Francisco Tuon^{1,4}¹Division of Infectious and Parasitic Diseases, Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brazil.²Division of Infectious Diseases, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil.³Division of Infectious Diseases, Hospital Vita Curitiba, Curitiba, PR, Brazil.⁴Division of Microbiology, Frischmann Aisengart/DASA Medicina Diagnóstica, Curitiba, PR, Brazil.

Recebido em: 11/12/2013

Aceito em: 17/03/14

flptuon@gmail.com

RESUMO

Introdução: A incidência de cepas produtoras de betalactamases de espectro estendido vem aumentando progressivamente. A determinação dos fatores de risco para infecções urinárias causadas por estes microorganismos pode ser importante na escolha da antibioticoterapia empírica evitando possíveis erros no tratamento e consequentemente melhorando o prognóstico do paciente. **Objetivo:** Definir fatores de risco associados à presença de bactérias produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL) em uroculturas de pacientes internados em um hospital universitário. **Material e Métodos:** Foi realizado um estudo prospectivo no período de julho de 2012 a janeiro de 2013. Foram incluídos pacientes com infecção do trato urinário na qual a bactéria foi identificada. Foi aplicado um questionário baseado em dados epidemiológicos e fatores de risco previamente descritos na

literatura. Dados dicotômicos foram comparados usando teste χ^2 (Qui quadrado). O valor de significância foi considerado diferente quando $p < 0.05$. Para valores menores que 5 foi utilizado o teste de Fischer. **Resultados:** 46 pacientes foram selecionados. 20 casos apresentaram infecção do trato urinário por bactérias ESBL e 26 por outras bactérias. O fator de risco relacionado com infecção do trato urinário por ESBL nos pacientes internados que apresentou valor estatisticamente significativo foi hospitalização prévia no ano anterior. **Conclusão:** Esse estudo prospectivo concluiu que internação prévia é um fator de risco para a infecção por germe EBSL. Esta variável deve ser avaliada no momento da internação do paciente com infecção urinária para orientar a escolha da antibioticoterapia.

Palavras Chave: Infecções do trato urinário; ESBL; Fatores de risco; Nosocomial.

ABSTRACT

Introduction: The incidence of strains producing extended spectrum beta-lactamases has been increased steadily. Determination of risk factors for urinary tract infections caused by these microorganisms may be important to choose which the ideal empirical antibiotic therapy, avoiding possible treatment errors and consequently enhancing the prognosis of these patients. **Objective:** Determinate the risk factors associated with the presence of extended spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing bacteria in urine culture of hospitalized patients at a university hospital. **Material and Methods:** A prospective study from July 2012 to January 2013. Patients with urinary tract infection and identified bacteria were included. A questionnaire was applied based on epidemiological data and risk factors previously described on literature. Dichotomous data were

compared using chi-square test. The significance level was considered different if $P < 0.05$. For values less than 5, the test used was Fischer. **Results:** 46 patients were selected, 20 cases demonstrated urinary tract infection with ESBL-producing bacteria and 26 were infected by others bacteria. The risk factor associated with urinary tract infection by ESBL in hospitalized patients was previous hospitalization in the last year ($P < 0.05$). **Conclusion:** This prospective study concluded that previous hospitalization is a risk factor for infection by ESBL-producing bacteria. This variable should be assessed at time of patient hospitalization for urinary tract infection and guide the choice of antibiotic therapy.

Keywords: Urinary tract infection; ESBL; Risk factors; Hospital infection.

INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário estão entre as mais frequentes na comunidade e em âmbito hospitalar.¹ Além disso, são as principais causadoras de bacteremia em pacientes internados.²

A incidência de cepas produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL) está aumentando tanto na comunidade quanto nos hospitais e a determinação dos fatores de risco para infecção do trato urinário causada por estes microorganismos pode ser importante na escolha da antibioticoterapia empírica³ principalmente em pacientes hospitalizados, já que essa afecção aumenta o tempo de internação e a morbimortalidade.⁴ Os fatores de risco comumente relacionados são internação prévia, principalmente quando prolongada, e uso recente de antibióticos, em especial as cefalosporinas.^{5,6} Para infecções do trato urinário citam-se, sobretudo, o diabetes mellitus e o uso de cateter vesical.^{5,7,8}

O objetivo deste estudo foi investigar quais são os fatores de risco associados à existência de bactérias produtoras de ESBL em infecções do trato urinário nos pacientes hospitalizados.

MATERIAL E MÉTODOS

No período de julho de 2012 a janeiro de 2013 foi realizado um estudo prospectivo no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – no estado do Paraná- Brasil, o qual é um centro de atenção terciária com 660 leitos. Os pacientes responderam à um questionário baseado em dados levantados através da revisão de literatura. Foram incluídos pacientes que apresentaram as uroculturas com $\geq 10^5$ unidades formadoras de colônias por ml (UFC/ml) de urina com germe ESBL positivo coletadas em amostra hospitalar com mais de 48 horas de internamento.⁹ Foram excluídos pacientes com coletas realizadas fora do hospital, coletas com menos de 48 horas de internamento e pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva.

Os dados demográficos e os resultados dos questionários foram tabulados em uma planilha e analisados estatisticamente usando o software R versão 2.11 (*The R Foundation for Statistical Computing*). Dados contínuos foram expressos como média \pm desvio padrão. Dados dicotômicos foram comparados usando teste χ^2 . O valor de significância foi considerado diferente quando $p < 0.05$. Para valores menores que 5 foi utilizado o teste de Fischer.

Isolados com $\geq 10^5$ UFC/ml foram submetidos à identificação e teste de susceptibilidade automatizados (Vitek 2[®]). Os valores de corte para a susceptibilidade antimicrobiana (*breakpoints*) utilizados neste estudo foram obtidos pelo *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI) de cada um dos anos de estudo. Para todos os germes ESBL positivos procedeu-se confirmação manual com técnica de disco aproximação, além da metodologia utilizada pelo método automatizado (Vitek 2[®]).

RESULTADOS

Um total de 46 pacientes com infecção urinária hospitalar confirmada laboratorialmente respondeu ao questionário no período de julho de 2012 a janeiro de 2013. Microorganismos ESBL positivos foram detectados em 20 dos 46 pacientes (43,5%).

Os resultados da análise univariada de acordo com as variáveis analisadas no questionário estão expostos na Tabela 1. Do total de 46 pacientes 54% eram mulheres, a média de idade foi de $55 \pm 2,12$ anos e 46% possuíam idade igual ou superior a 60 anos. Sintomas infecciosos questionados foram mais relatados no grupo não ESBL – febre (58%, N=15) e ardência urinária (46%, N= 12), porém sem significância estatística.

As comorbidades diabetes mellitus e nefrolitíase estavam

presentes em menos de 50% dos pacientes de ambos os grupos. Apesar de 70% dos pacientes ESBL positivos utilizarem sonda vesical no momento da infecção e 65% afirmarem episódios prévios de infecção do trato urinário, essas variáveis não foram significativas.

Os dados epidemiológicos como viagem nos últimos três meses, animais domésticos e número de pessoas na mesma casa também não apresentaram valor de p significativo. Uso prévio de antibióticos não foi considerado fator de risco. No entanto, a internação do paciente no último ano apresentou significância estatística ($p < 0.05$). A resistência a quinolonas esteve presente em 70% do grupo ESBL ($p < 0.05$).

DISCUSSÃO

Estudos recentes mostraram que o surgimento de bactérias produtoras de betalactamases de espectro estendido é mais frequente em pacientes com um histórico de hospitalização prévia, histórico de exposição a antibióticos, uso de sonda vesical, cirurgia urogenital prévia e idade avançada.^{4,10,11}

Nosso estudo prospectivo realizado com um grupo de 20 cepas produtoras de ESBL e 26 não produtoras de ESBL, num centro de atendimento terciário, identificou como fator de risco apenas internação prévia no último ano. Lee et al (2010) reportaram em seu estudo com 2.312 pacientes diagnosticados com infecção urinária, a maior incidência de bactérias produtoras de ESBL em pacientes que relataram internação no último ano ($p < 0,001$). Rodriguez-Bano et al (2004) relataram em um estudo de caso-controle conduzido em 147 pacientes com infecção urinária comunitária que o fator de risco mais forte para o surgimento de *E. coli* ESBL foi um histórico de internação dentro do primeiro ano anterior. Similarmente, na presente análise univariada, encontramos apenas internação prévia no ano anterior associada com o surgimento de cepas produtoras de betalactamases de espectro estendido, como demonstrado na Tabela 1. Isto sugere que o bloqueio da infecção dentro dos hospitais pode reduzir a prevalência de bactérias produtoras de ESBL e diminuir a disseminação para a comunidade. Siegel et al (2007) recomendaram que para evitar a propagação de bactérias multirresistentes dentro dos hospitais, o contato com os pacientes infectados deve ser restrito e deve ser disponibilizada e exigida a higienização das mãos com álcool de qualquer pessoa que entre em contato com o doente. Além disso, foi enfatizada a necessidade de educação sanitária para toda a equipe profissional envolvida.⁹

O cateterismo vesical por sonda de Foley é bem conhecido por ser um fator de risco para infecção do trato urinário. Cerca de 20% das infecções do trato urinário associadas ao uso de sonda vesical de demora ocorrem devido a técnicas de esterilização não qualificadas durante a inserção do cateter.⁴ A infecção também pode ocorrer devido à contaminação do sistema de recolhimento através do lúmen do cateter.¹² Alguns relatos enfatizaram que o uso de sonda vesical pode desempenhar um papel importante como fator de risco para o aparecimento de bactérias produtoras de ESBL.⁴ O risco para desenvolvimento de infecção do trato urinário relacionada ao uso de cateter aumenta 5% para cada dia de utilização do cateter, portanto seu uso deve ser restrito aos casos realmente necessários.¹³

O uso prévio de antibióticos também é considerado fator de risco para aquisição de microrganismos produtores de ESBL, de forma especial cefalosporinas de terceira geração.^{14,15} O uso de fluorquinolonas, sulfametoxazol-trimetoprim e aminoglicosídeos também foi associado a infecções por microrganismos produtores de ESBL.^{15,16} Devido ao fato de a maioria das enzimas serem codificadas por genes localizados em plasmídeos que geralmente carregam genes de resistência a outros antimicrobianos, as cepas produtoras de ESBL são em sua maioria multirresistentes.¹⁷ O uso de quinolonas é considerado um fator de risco independente

em muitos estudos.^{11,18} Corroborando com os dados da literatura, o presente estudo demonstrou a associação entre resistência a quinolonas com ESBL positivos ($p < 0,05$).

A situação atual da resistência aos antibióticos chegou a um ponto crítico, uma vez que as bactérias multirresistentes, incluindo as produtoras de ESBL, podem ser facilmente encontradas nos serviços de urgência e emergência. Pelo presente estudo conclui-se que uma história prévia de internação no último ano é um fator de risco para infecção do trato urinário por ESBL, podendo ser usado como preditor no momento de prescrição, onde devem ser usados antibióticos de amplo espectro como os carbapenêmicos.

Tabela 1 – Características sócio-demográficas, epidemiológicas e clínicas de pacientes hospitalizados com urocultura positiva para bactérias produtoras de ESBL vs não-produtoras de ESBL.

Variável	ESBL n= 20 (%)	Não ESBL n =26 (%)	p
Idade (média)	53,8	56,15	0,685
Sexo feminino	10 (50)	15 (58)	0,412
Febre	10 (50)	15 (58)	0,412
Ardência urinária	11 (55)	12 (46)	0,383
Internação no último ano	16 (80)	7 (27)	0,05
Internação de contactante no último ano	2 (10) ¹	5 (19)	0,332
Uso prévio de antibiótico (últimos 6 meses)	11 (55)	12 (46)	0,383
Uso prévio de antibiótico pelo contactante (últimos 6 meses)	4 (20) ¹	6 (23)	0,547
Diabetes Mellitus	6 (30)	12 (46)	0,21
Nefrolitíase	7 (35)	6 (23)	0,287
Sonda Vesical	14 (70)	15 (58)	0,293
ITU prévia	13 (65)	12 (46)	0,165
Viagem nos últimos 3 meses	8 (40)	7 (27)	0,267
Animais domésticos	8 (40)	10 (38)	0,577
Número de pessoas na mesma casa	2,7	2,9	0,665
Resistência a quinolonas	14 (70)	3 (12) ¹	<0,05

ESBL: Betalactamase de espectro estendido, ITU: infecção do trato urinário, ¹: calculado pelo teste de Fischer.

REFERÊNCIAS

- Bours PHA, Polak R, Hoepelman AIM, Delgado E, Jarquin A, Matute AJ. Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines. *Int J Infect Dis* 2010 Sep;14(9):770-4.
- Ho PL, Chan WM, Tsang KWT, Wong SSY, Young K. Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes. *Scand J Infect Dis* 2002 Jan;34(8):567-73.
- Favarin S, Dagostin F, Michelon CM. Detection of extended spectrum betalactamases in uropathogens strains of *Escherichia coli*. Santa Catarina. Monograph [Pharmacy Graduation] - Universidade Estadual de Santa Catarina; 2011.
- Lee DS, Lee CB, Lee SJ. Prevalence and risk factors for extended spectrum beta-lactamase-producing uropathogens in patients with urinary tract infection. *Korean J Urol* 2010 Jul;51(7):492-7.
- Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009 Sep;49(5):682-90.
- Superti SV, Augusti G, Zavascki AP. Risk factors for and mortality of extended-spectrum-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009 Aug;51(4):211-6.
- Bissett L. ESBL-producing Enterobacteriaceae: controlling the spread of infection. *Br J Nurs* 2007;16(11):644-7.
- Moreira APA. Infecções Hospitalares por Enterobacteriaceae produtora de betalactamase de amplo espectro (ESBL): ocorrência e preditores de mortalidade em um hospital universitário mineiro. Minas Gerais. Dissertação unpublished master's thesis - Universidade Federal de Uberlândia; 2011.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Critérios Nacionais de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília 2013.
- Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoglu S, Erdogan H, Timurkaynak F, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2010 Feb;16(2):147-51.
- Yilmaz E, Akalin H, Ozbey S, Kordan Y, Sinirtas M, Gürcüoglu E, et al. Risk factors in community-acquired/onset urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Chemother* 2008 Oct;20(5):581-5.
- Briangos-Figuero LS, Gómez-Traveso T, Bachiller-Luque P, Domínguez-Gil González M, Gómez-Nieto A, Palacios-Martín T, et al. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase(ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract* 2012 Sep;66(9):891-6.
- Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009 Mar;63(3):568-74.
- Ariffin H, Navaratnam P, Mohamed M, Arasu A, Abdullah WA, Lee CL, et al. Ceftriaxime-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in children with febrile neutropenia. *Int J Infect Dis* 2000;4(1):21-5.
- Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001 Apr;32(8):1162-71.
- Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999 Feb;281(6):517-23.
- Alves M, Junior DS, Ferreira S, Carvalho G. Betalactamases de espectro estendido: um importante mecanismo de resistência bacteriana e sua detecção no laboratório clínico. *News Lab* 2004;63:152-74.
- Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004 Mar;23(3):163-7.